

N US 5244881



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Numéro de publication:

0 399 902
A1

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

㉑ Numéro de dépôt: 90401369.5

㉓ Int. Cl.5: A61K 9/14, A61K 9/18,
A61K 47/48

㉒ Date de dépôt: 22.05.90

㉔ Priorité: 24.05.89 FR 8906781

㉕ Demandeur: RHONE-POULENC SANTE
20, avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cédex(FR)

㉖ Date de publication de la demande:
28.11.90 Bulletin 90/48

㉗ Inventeur: Courteille, Frédéric
9, Rue du Docteur Henouille
F-94230 Cachan(FR)
Inventeur: Vanhoeve, Magali
1, Rue des Coquelicots
F-91600 Savigny s/Orge(FR)

㉘ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

㉙ Mandataire: Savina, Jacques et al
RHONE-POULENC SANTE, Service Brevets,
20 Avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cédex(FR)

㉚ Nouvelle forme pharmaceutique poreuse et sa préparation.

㉛ Nouvelle forme pharmaceutique lyophilisée unitaire, poreuse et d'aspect homogène, constituée par :

- a) un composé d'inclusion comportant :
 - un ou éventuellement plusieurs principes actifs et,
 - une quantité prédéterminée de cyclodextrine,
 - éventuellement un additif facilitant l'inclusion,
- b) au moins une substance choisie parmi :
 - des diluants,
 - des liants ;
- c) éventuellement un ou plusieurs additifs.

EP 0 399 902 A1

NOUVELLE FORME PHARMACEUTIQUE POREUSE ET SA PRÉPARATION

La présente invention concerne une nouvelle forme pharmaceutique solide lyophilisée, unitaire, poreuse, d'aspect homogène, ainsi que son procédé de préparation.

Les brevets français 2 036 890 et 2 366 835 décrivent des formes pharmaceutiques ayant pour caractéristique de se dissoudre ou de se désintégrer rapidement en milieu aqueux ou dans la salive.

Cependant, le problème du masquage du goût de médicaments destinés à l'administration orale, sans pour autant affecter la biodisponibilité du principe actif n'a jamais été résolu. Notamment en ce qui concerne l'administration de telles substances pharmaceutiques chez le jeune enfant et chez le vieillard ainsi que chez tout sujet dont la déglutition est difficile et peut poser un problème.

La nouvelle forme pharmaceutique selon l'invention, du fait de sa désagrégation ou de sa dissolution rapide en milieu aqueux ou dans la salive, rend possible l'administration chez de tels sujets tout en combinant l'avantage du masquage du goût de substances amères, irritantes, acides... ou de saveur inacceptable, qui ne pouvaient pas être facilement administrées par voie orale ainsi que l'avantage d'une dissolution contrôlée du principe actif assurant le maintien et même l'amélioration de la biodisponibilité du produit.

En outre, la nouvelle forme pharmaceutique qui présente l'avantage d'une utilisation ambulatoire, présente également l'avantage d'une mise à disposition immédiate, contrairement aux comprimés ou aux gélules dont le contenu est trop compact pour assurer une vitesse de désagrégation convenable.

La nouvelle forme pharmaceutique lyophilisée selon l'invention est constituée par :

a) un composé d'inclusion comportant :

- 20 - un ou éventuellement plusieurs principes actifs,
- une quantité prédéterminée de cyclodextrine,
- éventuellement un additif facilitant l'inclusion :

b) au moins une substance choisie parmi :

- des diluants,
- 25 - des liants ;
- c) éventuellement un ou plusieurs additifs destinés à :

- améliorer le goût,
- améliorer le délitement,
- modifier la couleur,

30 - améliorer la conservation.

On entend par principe actif convenant pour cette nouvelle forme pharmaceutique, toute matière biologiquement active et plus spécialement toute molécule pouvant présenter des difficultés de formulation liées à des problèmes de goût, de faible solubilité ou d'insolubilité, d'instabilité et/ou de biodisponibilité.

A titre non limitatif, parmi les matières actives couramment utilisées peuvent être cités les anti-rhumatismaux et anti-inflammatoires non stéroïdiens (kétoprofène, ibuprofène, flurbiprofène, indométhacine, phénylbutazone, allopurinol...), les analgésiques opiacées ou non (paracétamol, phénacétine...), les antitussifs (codéine, codéthyline, alimémazine...), les psychotropes (trimipramine, amineptine, chlorpromazine et dérivés des phénothiazines, diazépam, lorazépan, nitrazépam, méprobamate, zopiclone, suriclone et dérivés de la famille des cyclopyrrolones...), les stéroïdes (hydrocortisone, cortisone, progestérone, testostérone, prednisolone, triamcinolone, dexaméthazone, betaméthazone, paraméthazone, fluocinolone, bêclométhazone...), les barbituriques (barbital, allobarbital, phénobarbital, pentobarbital, amobarbital...), les antimicrobiens (péfloxacine et dérivés de la classe des quinolones, tétracyclines, synergistines, mésronidazole...) les médicaments destinés au traitement des allergies, les anti-asthmatiques, les vitamines (vitamine A, vitamine E, vitamines du groupe D, vitamine K), les antispasmodiques et antisécrétaires (oméprazole les cardiovasculaires et les vasodilatateurs cérébraux (quinacaïnol, oxprénilol, propanolol, nicergoline...), les protecteurs cérébraux, les protecteurs hépatiques, les agents thérapeutiques du tractus gastro-intestinal, les contraceptifs, les vaccins...).

De plus, la nouvelle forme pharmaceutique peut permettre une présentation solide de principes actifs liquides aux conditions habituelles d'utilisation.

Il est entendu que cette nouvelle forme unitaire peut s'appliquer à l'administration de toutes sortes de substances, aussi bien en médecine humaine que vétérinaire, ainsi qu'aux agents de nutrition, aux agents de diagnostic, aux agents cosmétiques, d'hygiène et de diététique (modification de l'haleine par exemple) ou même dans le cadre d'adjutants d'alimentation.

La cyclodextrine employée peut être indifféremment choisie parmi les cyclodextrines α , β ou γ ou les cyclodextrines polymérisées ou substituées par exemple par des radicaux hydroxyéthyle ou hydroxypropyl-

le ou les aminocyclodextrines, mais d'une manière générale on préférera employer la β -cyclodextrine.

On entend par diluant des matières pharmaceutiquement acceptables, de préférence solubles, qui améliorent les propriétés physiques de la nouvelle forme galénique. Ces substances peuvent être notamment choisies parmi le mannitol, le lactose, le glycocolle, le sorbitol, le glucose, les maltodextrines, les cyclodextrines, ou leurs mélanges, ou éventuellement parmi les oxydes (oxyde de magnésium), les carbonates (carbonate de calcium), les phosphates (phosphate tricalcique) ou les celluloses (cellulose microcristalline).

On entend par liant, toute matière soluble ou dispersible dans l'eau, acceptable du point de vue pharmaceutique et inerte vis à vis du composé d'inclusion. Ces matières sont notamment choisies parmi les polypeptides comme la gélatine ou la gélatine partiellement hydrolysée, des colloïdes, des polysaccharides à poids moléculaire élevé, des hauts polymères pouvant donner des solutions colloïdales, par exemple des gommes naturelles (gomme arabique, gomme adragante...), des gommes synthétiques ou hémisynthétiques (glycosylglucanes, gomme xanthane...), le dextrane, la dextrine, les alginates (alginat de sodium), les pectinates, les dérivés de la cellulose (cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose...), dérivés hydrodispersibles de l'amidon, les silices colloïdales, les bentonites, ou encore d'autres matières support telles que l'alcool polyvinyle, la polyvinylpyrrolidone, les polyéthylèneglycols (PEG 20 000, PEG 6 000 notamment), des polymères acryliques ou des copolymères, ou encore des mélanges de matières telles que citées ci-dessus.

Il est entendu que la nouvelle forme pharmaceutique doit nécessairement contenir au moins une substance choisie parmi les diluants et les liants cités ci-dessus, mais il peut être également avantageux de faire intervenir à la fois un ou plusieurs diluants et/ou un ou plusieurs liants.

En outre la nouvelle forme galénique peut contenir d'autres additifs comme des colorants, des substances modifiant le goût, des agents conservateurs, des agents destinés à empêcher le délitement, ou toute autre substance compatible avec le reste du mélange.

Les substances modifiant le goût peuvent être notamment le saccharose, le glucose, le xylose, le sorbitol, le mannitol, le xylitol, la saccharine, les saccharinates, les cyclamates, l'aspartame, ou encore les acides citrique, ascorbique ou tartrique, ou tout autre substance habituellement utilisée pour la modification du goût dans l'industrie alimentaire ou pharmaceutique et qui soit compatible avec les produits mis en présence.

Les agents colorants et agents conservateurs sont ceux qui sont habituellement utilisés dans l'industrie pharmaceutique et alimentaire.

Parmi les agents améliorant le délitement peuvent être utilisés des diluants hydrophiles ou des agents de désagrégation. Notamment des sucres (lactose, glucose, mannitol, lévulose, sorbitol maltodextrine par exemple) ou de la silice.

Les agents facilitant l'inclusion peuvent être notamment choisis parmi les solutions tampon ou autres solutions d'électrolytes ou parmi les cosolvants du principe actif. Par exemple on peut avantageusement ajouter du chlorure de sodium ou du dioctyl sulfosuccinate de sodium.

La présente invention concerne également la préparation de la nouvelle forme pharmaceutique selon les opérations suivantes :

- 40 1) préparation d'une pâte contenant les différents constituants énumérés ci-dessus en a) à c), ainsi qu'une quantité d'eau convenable de manière à ajuster la viscosité de la suspension obtenue,
- 2) division de la pâte en quantités unitaires de forme et de volume prédéterminés,
- 3) lyophilisation.

Il est entendu que le composé d'inclusion formé par le principe actif et la cyclodextrine peut être alternativement préparé préalablement à la constitution de la pâte à lyophiliser, ou *in situ* au cours de la préparation de la pâte. Cette seconde alternative est particulièrement avantageuse puisqu'elle permet de préparer le mélange à lyophiliser en une seule opération.

Par ailleurs, il est entendu que la division du produit peut également être effectuée mécaniquement après lyophilisation, mais il est préférable de répartir la pâte dans des alvéoles de forme et de dimensions prédéterminées, préalablement à l'opération de lyophilisation. Le dosage du (ou des) principe(s) actif(s) et la forme et les dimensions des alvéoles étant calculées de manière à obtenir une quantité précise de principe actif dans chaque dose unitaire.

Lorsque le composé d'inclusion est préparé préalablement, il peut être obtenu par voie liquide (coprecipitation) ou par voie solide (malaxage). La quantité relative (en moles) du principe actif par rapport à la cyclodextrine varie dans des proportions allant de 1/1 à 1/10. Le composé peut être notamment préparé par mélange des quantités convenables en présence d'une faible quantité d'eau (de manière à obtenir une pâte assez fluide pour rendre possible le processus d'inclusion) puis séchage de la suspension obtenue.

Lorsque le composé d'inclusion est préparé *in situ* les constituants sont introduits directement dans la

pâte destinée à la lyophilisation, dans des proportions identiques aux proportions définies ci-dessus.

D'une manière générale la quantité totale de composé d'inclusion est variable en fonction de la nature du principe actif, mais il est bien entendu que cette nouvelle forme solide peut permettre de préparer des doses unitaires à forte teneur en principe actif. D'une manière générale la quantité de composé d'inclusion peut aller jusqu'à 95 % en poids par rapport à la matière sèche.

Un autre avantage de la nouvelle forme galénique est de permettre de réaliser une meilleure homogénéité de mélange dans le cas de principes actifs très faiblement dosés, du fait de l'augmentation de poids moléculaire global lors de la réalisation du composé d'inclusion.

Les diluants peuvent constituer de 0 à 45 % par rapport à la masse sèche totale du lyophilisat.

D'une façon générale, les liants ne sont pas toujours indispensables, mais ils peuvent constituer de 0,01 à 10 % par rapport à la masse sèche du lyophilisat.

La quantité d'eau introduite pour constituer la pâte à lyophiliser est déterminée de telle manière que la suspension obtenue possède des caractéristiques rhéologiques permettant une bonne division du produit (écoulement, homogénéité du mélange, régularité du volume divisé, stabilité de la suspension durant la division). La quantité d'eau sera le plus souvent ajustée de telle manière que la masse solide constitue environ 50 % du mélange. D'une manière générale elle pourra varier de 35 à 80 % par rapport à la masse sèche du mélange.

Le mélange constituant la pâte à lyophiliser ou le composé d'inclusion (lorsque celui-ci est préparé séparément) sont généralement préparés à température ambiante ; mais ils peuvent également être préparés à une température allant de 5 °C jusqu'à environ 80 °C (à condition que le principe actif concerné soit stable à cette température).

Il est entendu que la modification de la quantité de liant, de diluant ou d'eau ou de la nature des constituants peut entraîner des modifications de la qualité de la forme unitaire préparée, et permettent ainsi de préparer un produit à dissolution contrôlée.

La division de la suspension se fait manuellement ou automatiquement, dans le matériau de conditionnement primaire. D'une manière générale, les alvéoles prévues à cet effet sont constituées de chlorure de polyvinyle.

La lyophilisation donne à la nouvelle forme pharmaceutique ainsi obtenue, une structure poreuse permettant un délitement rapide dans l'eau ou directement dans la salive.

La nouvelle forme solide unitaire, selon l'invention est tout spécialement indiquée pour l'administration orale, mais elle peut également être utilisée pour l'administration par voie rectale ou vaginale.

Compte tenu des avantages qu'elle présente, la nouvelle forme unitaire est tout spécialement indiquée pour les formulations pharmaceutiques destinées à la pédiatrie ou à la gériatrie. Elle est particulièrement intéressante dans le cas de principes actifs insolubles, instables, de saveur inacceptable ou de biodisponibilité insuffisante.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

Exemple 1 :

Dans un mélangeur planétaire de type OLSA, on prépare un pré-mélange contenant le principe actif et les excipients et ayant la composition suivante (formule unitaire):

- Kétoprofène	0,025 g
- β -cyclodextrine	0,554 g
- Dextrans 70	0,020 g
- Mannitol	0,100 g
- Arôme	0,030 g
- Aspartame	0,010 g

50

La masse pulvérulente est mélangée à sec pendant 30 minutes puis additionnée de 0,310 g d'eau par unité et malaxée pendant une heure à température ambiante.

La suspension concentrée ainsi obtenue est divisée par une diviseuse CITUS, dans des alvéoles de chlorure de polyvinyle de 1,2 cm³.

La feuille alvéolée de chlorure de polyvinyle contenant la suspension est introduite dans un lyophilisateur immédiatement après division, pour être congelée à une température de - 50 °C sous pression

atmosphérique, pendant environ 2 heures. Après dessication pendant 12 heures sous pression réduite, la température est remontée progressivement à 30 °C par paliers de 5 °C.

Les lyophilisats obtenus sont directement conditionnés par thermoscellage d'un film d'aluminium suffisamment fin pour permettre l'extrusion hors des alvéoles sans effritement.

- 5 Le temps de délitement du lyophilisat dans l'eau varie de 1 à 3 minutes.

Exemple 2 :

- 10 En opérant comme décrit précédemment à l'exemple 1 mais à partir des constituants ci-dessous (formule unitaire):

15	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">- Kétoprofène</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,050 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- β-cyclodextrine</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">1,108 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- Dextrane 70</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,020 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- Arôme</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,030 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- Aspartame</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,010 g</td></tr> </tbody> </table>	- Kétoprofène	0,050 g	- β -cyclodextrine	1,108 g	- Dextrane 70	0,020 g	- Arôme	0,030 g	- Aspartame	0,010 g
- Kétoprofène	0,050 g										
- β -cyclodextrine	1,108 g										
- Dextrane 70	0,020 g										
- Arôme	0,030 g										
- Aspartame	0,010 g										

20 puis addition de 0,480 g d'eau, on prépare des lyophilisats répartis dans des alvéoles de chlorure de polyvinyle de 1,6 cm³ ayant des qualités de dureté et de délitement convenables pour leur utilisation selon la présente invention.

- 25 Exemple 3 :
- En opérant comme décrit précédemment à l'exemple 1 mais à partir des constituants suivants (formule unitaire):

30	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">- Kétoprofène</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,025 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- β-cyclodextrine</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,558 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- Silice pulvérulée</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,004 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- Mannitol</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,101 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- Lactose</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,101 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- Arôme</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,036 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- Aspartame</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,008 g</td></tr> </tbody> </table>	- Kétoprofène	0,025 g	- β -cyclodextrine	0,558 g	- Silice pulvérulée	0,004 g	- Mannitol	0,101 g	- Lactose	0,101 g	- Arôme	0,036 g	- Aspartame	0,008 g
- Kétoprofène	0,025 g														
- β -cyclodextrine	0,558 g														
- Silice pulvérulée	0,004 g														
- Mannitol	0,101 g														
- Lactose	0,101 g														
- Arôme	0,036 g														
- Aspartame	0,008 g														

40 puis addition de 0,500 g d'eau, on prépare des lyophilisats répartis dans des alvéoles de chlorure de polyvinyle de 1,6 cm³ ayant des qualités de dureté et de délitement convenable pour leur utilisation selon la présente invention.

- 45 Exemple 4 :
- En opérant comme décrit précédemment à l'exemple 1 mais à partir de :

50	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">- Kétoprofène</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,025 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- β-cyclodextrine</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,558 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- Mannitol</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,294 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- Lactose</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,146 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- Arôme</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,046 g</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">- Aspartame</td><td style="padding: 2px; text-align: right;">0,011 g</td></tr> </tbody> </table>	- Kétoprofène	0,025 g	- β -cyclodextrine	0,558 g	- Mannitol	0,294 g	- Lactose	0,146 g	- Arôme	0,046 g	- Aspartame	0,011 g
- Kétoprofène	0,025 g												
- β -cyclodextrine	0,558 g												
- Mannitol	0,294 g												
- Lactose	0,146 g												
- Arôme	0,046 g												
- Aspartame	0,011 g												

On obtient après addition de 0,648 g d'eau, malaxage pendant 1 heure à température ambiante, division dans des alvéoles de chlorure de polyvinyle de 1,6 cm³ puis lyophilisation et conditionnement, un lyophilisat de bonne qualité de dureté et de délitement.

5

Exemple 5 :

En opérant comme décrit précédemment à l'exemple 1, mais à partir de (formule unitaire):

10

- Kétoprofène	0,025 g
- β -cyclodextrine	0,557 g
- Dioctyl sulfosuccinate de sodium	0,001 g
- Lactose	0,086 g
- Sorbitol	0,029 g
- Arôme	0,032 g
- Aspartame	0,007 g

15

20 on obtient après addition de 0,470 g d'eau, malaxage pendant 1 heure à température ambiante, division dans des alvéoles de chlorure de polyvinyle de 1,2 cm³ puis lyophilisation et conditionnement, un lyophilisat de qualité convenable de dureté, et de délitement.

25

Exemple 6 :

Dans un mélangeur planétaire de type OLSA on prépare un pré-mélange de (formule unitaire):

30

- Kétoprofène	0,025 g
- β -cyclodextrine	0,558 g

par agitation pendant 5 minutes.

35 Le mélange obtenu est mouillé à l'eau (faible quantité) est malaxé à 30 °C pendant 2 heures 30 minutes, puis séché en étuve et tamisé sur grille de 0,5 mm.

Le composé d'inclusion ainsi obtenu est mélangé à sec pendant 30 minutes avec les excipients suivants (formule unitaire):

40

- Mannitol	0,294 g
- Lactose	0,146 g
- Arôme	0,046 g
- Aspartame	0,011 g

45

50 Après addition de 0,864 g d'eau et malaxage pendant une heure, la suspension est divisée dans des alvéoles de chlorure de polyvinyle de 1,6 cm³ puis lyophilisée et conditionnée comme décrit précédemment à l'exemple 1.

50

Exemple 7 :

55 En opérant comme décrit à l'exemple 1, mais en utilisant 700 mg d'eau par unité pour la préparation de la pâte à lyophiliser, on prépare des lyophilisats dosés à 25 mg de trimipramine base ayant la composition suivante :

- Trimipramine méthanesulfonate	33,16 mg
- Dextrane 70	20,00 mg
- β -cyclodextrine	1000,00 mg

5

Les lyophilisats obtenus sont solubles, insipides et non hygroscopiques.

10 Exemples 8 à 13

Le principe actif et la β cyclodextrine sont mélangés à sec pendant 15 minutes afin d'obtenir un mélange homogène.

15 Le mélange obtenu est mouillé avec une quantité d'eau suffisante pour obtenir, après addition des excipients complémentaires, une suspension pâteuse pouvant être divisée manuellement (viscosité convenable). La quantité maximale correspondant à la limite de remplissage des alvéoles est fixée à 1,35 g pour des alvéoles de 1,2 cm³.

20 Le malaxage est effectué à une vitesse moyenne, à température ambiante, pendant 3 heures (temps arbitraire). 30 minutes avant la fin du malaxage, les excipients complémentaires sont ajoutés. La suspension pâteuse est divisée dans des alvéoles de chlorure de polyvinyle de 1,2 cm³ puis lyophilisation en maintenant un palier de congélation à -10 °C pendant 1 heure.

25 Exemple 8

Formule unitaire:

Zopiclone : 0,030 g

β cyclodextrine : 0,220 g

Lactose : 0,250 g

30 Mannitol : 0,250 g

Arôme orange : 0,030 g

Aspartame : 0,010 g

On obtient après addition de 0,500 g d'eau, malaxage, division et lyophilisation, un lyophilisat de qualité convenable de dureté et de délitement (inférieur ou égal à 3 minutes).

35

Exemple 9

Formule unitaire:

40 Phénobarbital : 0,100 g

β cyclodextrine : 0,490 g

Lactose : 0,100 g

Mannitol : 0,100 g

Arôme orange : 0,030 g

45 Aspartame : 0,010 g

On obtient après addition de 0,500 g d'eau, malaxage, division et lyophilisation, un lyophilisat de qualité convenable de dureté et de délitement (inférieur ou égal à 3 minutes).

50 Exemple 10

Formule unitaire:

Vitamine A : 0,060 g

β cyclodextrine : 0,148 g

55 Lactose : 0,300 g

Mannitol : 0,300 g

Arôme orange : 0,030 g

Aspartame : 0,010 g

On obtient après addition de 0,500 g d'eau, malaxage, division et lyophilisation, un lyophilisat de qualité convenable de dureté et de délitement (inférieur ou égal à 3 minutes).

5 Exemple 11

Formule unitaire:

Essence de citron : 0,025 g

β cyclodextrine : 0,250 g

10 Lactose qualité lyoc : 0,050 g

Mannitol : 0,050 g

Aspartame : 0,005 g

On obtient après addition de 0,600 g d'eau, malaxage, division et lyophilisation, un lyophilisat de qualité convenable de dureté et de délitement (inférieur ou égal à 3 minutes).

15

Exemple 12

Formule unitaire:

20 Pristinamycine naturelle : 0,100 g

β cyclodextrine : 0,490 g

Lactose : 0,100 g

Mannitol : 0,100 g

Arôme orange : 0,030 g

25 Aspartame : 0,010 g

On obtient après addition de 0,750 g d'eau, malaxage, division et lyophilisation, un lyophilisat de qualité convenable de dureté et de délitement (inférieur ou égal à 3 minutes).

30 Exemple 13

Formule unitaire:

Vitamine D3 : 0,005 g

β cyclodextrine : 0,148 g

35 Lactose qualité lyoc : 0,300 g

Mannitol : 0,300 g

Arôme : 0,030 g

Aspartame : 0,010 g

On obtient après addition de 0,300 g d'eau, malaxage, division et lyophilisation, un lyophilisat de qualité

40 convenable de dureté et de délitement (inférieur ou égal à 3 minutes).

Revendications

- 45 1 - Une nouvelle forme pharmaceutique lyophilisée, unitaire, poreuse et d'aspect homogène, caractérisée en ce qu'elle est constituée par :
- a) un composé d'inclusion comportant :
 - un ou éventuellement plusieurs principes actifs et,
 - une quantité prédéterminée de cyclodextrine,
- 50 - éventuellement un additif facilitant l'inclusion
- b) au moins une substance choisie parmi :
 - des diluants,
 - des liants ;
- c) éventuellement un ou plusieurs additifs destinés à :
- 55 - améliorer le goût,
- améliorer le délitement,
 - modifier la couleur,
 - améliorer la conservation.

- 2 - Une nouvelle forme pharmaceutique lyophilisée, unitaire, poreuse et d'aspect homogène, selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi la classe des psychotropes, des analgésiques, des anti-inflammatoires ou des vitamines.
- 3 - Une nouvelle forme pharmaceutique lyophilisée, unitaire, poreuse et d'aspect homogène, selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est le kétoprofène.
- 4 - Une nouvelle forme pharmaceutique lyophilisée, unitaire, poreuse et d'aspect homogène, selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est la zopiclone.
- 5 - Une nouvelle forme pharmaceutique lyophilisée, unitaire, poreuse et d'aspect homogène, selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est la trimipramine.
- 6 - Une nouvelle forme pharmaceutique lyophilisée, unitaire, poreuse et d'aspect homogène, selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est le phénobarbital.
- 7 - Une nouvelle forme pharmaceutique lyophilisée, unitaire, poreuse et d'aspect homogène, selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est la vitamine A.
- 8 - Procédé de préparation d'une nouvelle forme pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on effectue les opérations suivantes:
- 1) préparation d'une pâte contenant les différents constituants énumérés en a) à c), dans la revendication 1, ainsi qu'une quantité d'eau convenable de manière à ajuster la viscosité de la suspension obtenue,
 - 2) division de la pâte en quantités unitaires de forme et de volume prédéterminés,
 - 3) lyophilisation,
- étant entendu que les opérations 2) et 3) peuvent être effectuées indifféremment dans n'importe quel ordre.
- 9 - Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le composé d'inclusion est préparé séparément avant la préparation du mélange à lyophiliser.
- 10 - Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le composé d'inclusion est préparé in situ pendant l'opération de préparation de la pâte à lyophiliser.
- 11 - Utilisation d'une forme unitaire selon la revendication 1 pour la préparation de compositions destinées à la médecine humaine ou vétérinaire.
- 12 - Utilisation d'une forme unitaire selon la revendication 1 pour la préparation de compositions destinées aux agents de diagnostic, à l'hygiène, la diététique, la cosmétologie ou à l'alimentation animale.
- Revendications pour les Etats contractants suivants: ES, GR
- 1 - Procédé de préparation d'une nouvelle forme pharmaceutique lyophilisée, unitaire, poreuse et d'aspect homogène, caractérisée en ce que l'on effectue les opérations suivantes:
- 1) préparation d'une pâte constituée par:
 - a) un composé d'inclusion comportant :
 - un ou éventuellement plusieurs principes actifs et,
 - une quantité prédéterminée de cyclodextrine,
 - éventuellement un additif facilitant l'inclusion,
 - b) au moins une substance choisie parmi :
 - des diluants,
 - des liants ;
 - c) éventuellement un ou plusieurs additifs destinés à :
 - améliorer le goût,
 - améliorer le délitement,
 - modifier la couleur,
 - améliorer la conservation,
 - 2) division de la pâte en quantités unitaires de forme et de volume prédéterminés,
 - 3) lyophilisation,
- étant entendu que les opérations 2) et 3) peuvent être effectuées indifféremment dans n'importe quel ordre.
- 2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé d'inclusion est préparé séparément avant la préparation du mélange à lyophiliser.
- 3 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé d'inclusion est préparé in situ pendant l'opération de préparation de la pâte à lyophiliser.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

N° de la demande

EP 90 40 1369

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	FR-A-2 204 421 (ONO) * Revendications 1,3-9; page 4, lignes 32-37; page 5, lignes 1-7; page 9, exemples 1,2 *	1-2,8-9 .11	A 61 K 9/14 A 61 K 9/18 A 61 K 47/48
A	EP-A-0 197 571 (JANSSEN) * Revendications 1,8,9,15-17 *	1,8	

Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	22-08-1990	SCARPONI U.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention		
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date		
A : arrière-plan technologique	D : cité dans la demande		
O : divulgation non écrite	L : cité pour d'autres raisons		
P : document intercalaire	M : membre de la même famille, document correspondant		